

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 250 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapslid (kapslid)

Pikliku kujuga, sinist/pruuni värvi, kapsli kaanele on musta värviga trükitud „CellCept 250“ ja kapsli kehale „Roche“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogunud erialaspetsialist.

#### Annustamine

#### Kasutamine neerutransplantatsiooni korral

##### *Täiskasvanud*

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g).

##### *Lapsed vanuses 2...18 aastat*

Mükofenolaatmofetiili soovitatav annus on 600 mg/m<sup>2</sup> suukaudselt kaks korda ööpäevas (maksimaalselt kuni 2 g ööpäevas). Kapsleid tohib määrata ainult neile, kelle kehapindala on vähemalt 1,25 m<sup>2</sup>. 1,25...1,5 m<sup>2</sup> kehapindalaga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 750 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 1,5 g). Suurema kui 1,5 m<sup>2</sup> kehapindalaga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu vajalikuks võib osutuda ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

##### *Alla 2-aastased lapsed*

Alla 2-aastaste laste kohta on ohutus- ja efektiivsusandmeid vähe. Andmed ei ole küllaldased annustamissoovituste andmiseks, mistõttu ravimi kasutamine selles vanusegrupis ei ole soovitatav.

### Kasutamine südame-transplantatsiooni korral

#### *Täiskasvanud*

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südame-transplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

#### *Lapsed*

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta südame-transplantaadiga lastel.

### Kasutamine maksatransplantatsiooni korral

#### *Täiskasvanud*

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada CellCept'i intravenooset (i.v.) ravimvormi. CellCept'i suukaudse raviga alustatakse nii kiiresti pärast intravenooset ravi kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidel on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

#### *Lapsed*

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksatransplantaadiga lastel.

### Kasutamine patsientide erirühmades

#### *Eakad*

Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerutransplantatsiooni korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- ja maksatransplantatsiooni korral.

#### *Neerukahjustus*

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadipatsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid haigeid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsiooni järgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksatransplantaadiga patsientide kohta.

#### *Raske maksakahjustus*

Neeru siirdamisel raske parenhümaatoosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südame-transplantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümaatoosne maksahaigus.

#### *Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal*

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi mükofenoolhappe farmakokineetikas; CellCept'i annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südame-transplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole CellCept'i annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

#### *Lapsed*

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

### Manustamisviis

#### Suukaudne.

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.*

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi kapsleid avada ega purustada, et vältida kapslis oleva pulbri sissehingamist või selle otsest kokkupuudet naha või

limaskestadega. Nahale või silma sattumisel pesta nahka korralikult seebi ja veega, silmi loputada puhta veega.

### 4.3 Vastunäidustused

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. CellCept'i kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).
- CellCept'i ei tohi kasutada rasestuda võivatel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi CellCept'iga ei tohi alustada rasestuda võivatel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (mh CellCept) kombinatsioonravi saavatel haigetel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

#### Infektsioonid

Immunosupressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguanuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatud hüpopogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. CellCept'i saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpopogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiaside tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronhiektiaside tekkerisk võib olla seotud hüpopogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka

interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

### Veri ja immuunsüsteem

CellCept'iga ravitavaid haigeid tuleb jälgida neutropeenia suhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud CellCept'i toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. CellCept'iga ravitavatel haigetel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüsi igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) võib osutada vajalikuks CellCept'i ärajätmine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda CellCept'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. CellCept'i ravi tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

CellCept'iga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal CellCept'iga võib vaktsineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaktsineerimise juhendist.

### Seedetrakt

CellCept'i on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. CellCept'i tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatlikult.

CellCept on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksütsantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

### Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante, nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimitele, nt siroliimusele, belataseptile, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada CellCept'i plasmataseme ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

CellCept'i ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis takroliimuse või siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

## Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

## Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on CellCept raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi CellCept'iga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

## Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meeste jaoks vt lõik 4.6.

## Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

## Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

## Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG

plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, põhjustades mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

#### Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

CellCept'i manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust CellCept'i koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine CellCept'i manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui CellCept'i manustamisel koos PPI-dega.

#### Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

##### Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

##### Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat. Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra CellCept'i ja CsA-ga ravi saavatel neerutrantsplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatatsipti ja CellCept'i sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosupressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus  $\beta$ -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta teada järgnev:

##### Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime nõrgenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole CellCept'i annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

##### Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui CellCept'i manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast CellCept'i ühekordse annuse manustamist.

### Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

### Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja CellCept'i samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

### Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ( $AUC_{0...∞}$ ) suurenemist 35% võrra.

### Telmisartaan

Telmisartaani ja CellCept'i samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel CellCept'iga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

### Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja CellCept'i farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning CellCept'i annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks CellCept'i ja gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

### Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

CellCept ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

### Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes CellCept'i ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ( $AUC_{0...12h}$ ) 18...70%. Soovitatakse jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt CellCept'i annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

### Sevelameer

CellCept'i samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH  $C_{max}$  ja  $AUC_{0...12h}$  vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse CellCept'i manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

### Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati CellCept'i ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt CellCept'i aktiivse metaboliidi MFH AUC ja  $C_{max}$  väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati CellCept'i korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga CellCept takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).



### Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neerude tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaadi kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

### Rasedus

CellCept on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse, et vältida ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal.

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne CellCept'iga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et vältida embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal CellCept'i koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärvi agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

### Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. CellCept on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, kuna on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

### Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulationsid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

### Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas

kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenu toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusnäitajatele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

CellCept võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati CellCept'i manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

**Tabel 1 Kõrvaltoimed**

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
aplaasia			
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonia	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<b>Südame häired</b>			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
Bronhiektasiasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hüpagamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage	Väga sage
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Pahaloomulised kasvaja*

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh CellCept'i) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvaja esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

#### *Infektsioonid*

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeeni põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus CellCept'i (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja

maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosuppressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav CellCept'i kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). CellCept'iga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

CellCept'iga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu CellCept'i saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

#### Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistest uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematomeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. CellCept'iga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

#### Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

#### Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

#### Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on CellCept'i koos teiste immunosuppressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärenguid, vt lõik 4.6.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosuppressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

#### Immuunsüsteemi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosuppressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihaskoevalu, näiteks müalgiaid ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

### Patsientide erirühmad

#### Lapsed

Kliinilisse uuringusse oli kaasatud 92 pediaatrilist patsienti (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus lastel sarnanes üldiselt täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetele, kellele manustati CellCept'i 1 g kaks korda ööpäevas. Pediaatrilistel patsientidel esines sagedamini kõhulahtisust, sepsist, leukopeeniat, aneemiat ja infektsioone.

#### Eakad

Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmumist. Üleannustamise korral ilmnenu kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb CellCept'i manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06.

#### Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetüülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid.



Lisaks IMFHDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult prestüsemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrantsplantaatsiooni järgselt võib öelda, et CellCept'i immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle veenisese manustamisega. Söömine ei mõjutanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrantsplantaadiga haigetele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH  $C_{max}$  ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

### Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega. Varases trantsplantaatsiooni järgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatrantsplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja  $C_{max}$  väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise trantsplantaatsiooni järgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

### Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

### Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väikesed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse CellCept'i manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

### Patsientide erirühmad

#### Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või haigetega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raske neerupuudulikkusega haigetel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kerge neerupuudulikkusega haigetel või tervete grugis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalset eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raske kroonilise neerupuudulikkusega haigetele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raske kroonilise neerupuudulikkusega haigete kohta puuduvad.

#### Neerutransplantaadi hilinenud funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH AUC<sub>0...12h</sub> sarnane haigetel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinenud transplantaadi funktsiooniga haigete grupis MFHG AUC<sub>0...12h</sub> keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suureneda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. CellCept'i annust ei ole vaja kohandada.

#### Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

#### Lapsed

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 49-l pediaatrilisel neerutransplantaadiga patsiendil (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutransplantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis CellCept'i annuses 1 g kaks korda ööpäevas. MFH AUC väärtused on erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

#### Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65-aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

#### Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel CellCept'i (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etüüülöstradioli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). CellCept ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. CellCept'i samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ekspriimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenet toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südameetrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g päevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitesti genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnisid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g)  $\leq 0,5$  korda ja südameetrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivselt süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnisid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivselt süsteemsest sisaldusest neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmnisid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivselt süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnisid suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivselt süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### CellCept kapsel

modifitseeritud maisitärklis  
kroskarmelloosnaatrium  
polüvidoon (K-90)  
magneesiumstearaat

#### Kapsli kest

želatiin  
indigokarmiin (E132)  
kollane raudoksiin (E172)  
punane raudoksiid (E172)  
titaandioksiid (E171)  
must raudoksiid (E172)  
kaaliumhüdroksiid  
šellak.

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/alumiiniumfoolium blisterribad

CellCept 250 mg kapslid:	1 pappkarp sisaldab 100 kapslit (10 tk blisterpakendis)
	1 pappkarp sisaldab 300 kapslit (10 tk blisterpakendis)
	mitmikpakendid sisaldavad 300 (3 pakendit, igas 100) kapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/001 CellCept	(100 kapslit)
EU/1/96/005/003 CellCept	(300 kapslit)
EU/1/96/005/007 CellCept	(300 (3x100) kapslit mitmikpakendis)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Valge kuni valkjas pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru- või maksatransplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi CellCept'iga peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogunud erialaspetsialist.

**ETTEVAATUST: CELLCEPT I.V. LAHUST EI TOHI MANUSTADA KIIRE INTRAVENOOSSE SÜSTE VÕI BOOLUSENA.**

#### Annustamine

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber on alternatiiviks CellCept'i suukaudsetele ravimvormidele (kapslid, tabletid ja suukaudse suspensiooni pulber) ja seda võib manustada kuni 14 päeva vältel. CellCept infusioonilahuse algannus tuleb manustada 24 tunni jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.

#### Neerutransplantatsioon

Soovitav annus neerutransplantaadiga patsientidele on 1 g kaks korda ööpäevas (2 g ööpäevas).

#### Maksatransplantatsioon

CellCept infusioonilahuse soovitatav annus maksatransplantaadiga patsientidele on 1 g kaks korda ööpäevas (2 g ööpäevas). Intravenoosset (i.v.) CellCept'i manustatakse esimesel neljal siirdamisjärgsel päeval ning seejärel minnakse nii kiiresti kui võimalik (olenevalt patsiendi taluvusest) üle CellCept'i suukaudsete vormide manustamisele. CellCept'i suukaudsete ravimvormide soovitatav annus maksatransplantaadiga patsientidele on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

#### Kasutamine patsientide erirühmades

##### *Lapsed*

CellCept'i infusiooni ohutust ja tõhusust lastele ei ole tõestatud. Puuduvad CellCept infusiooni farmakokineetika andmed neerutransplantaadiga lapsipatsientide kohta. Puuduvad farmakokineetika andmed maksatransplantaadiga laste kohta.

### *Eakad*

Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neeru- ja maksatransplantaatsiooni korral.

### *Neerukahjustus*

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadiga patsientidele (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei tohi pärast vahetatud transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid haigeid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsioonijärgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega maksatransplantaadiga patsientide kohta.

### *Raske maksakahjustus*

Neeru siirdamisel raske parenhümaatoosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta.

### *Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal*

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; CellCept'i annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

### *Lapsed*

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

### Manustamisviis

Kontsentratsioonini 6 mg/ml lahustatud CellCept manustatakse aeglaselt 2-tunnise intravenoosse infusiooni teel kas perifeersesse või tsentraalveeni (vt lõik 6.6).

### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, tuleb vältida CellCept'i 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi kuivpulbri või valmislahuse sattumist nahale või limaskestadele. Nahale või limaskestadele sattumisel pesta piirkond korralikult seebi ja veega. Silmi loputada puhta veega.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. CellCept'i kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8). CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber on vastunäidustatud patsientidele, kes on allergilised polüsorbaat 80 suhtes.
- CellCept'i ei tohi kasutada rasestuda võivatel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi CellCept'iga ei tohi alustada rasestuda võivatel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et vältida ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (mh CellCept) kombinatsioonravi saavatel haigetel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

### Infektsioonid

Immunosupressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguanuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. CellCept'i saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiiaaside tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronhiektiiaaside tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

### Veri ja immuunsüsteem

CellCept'iga ravitavaid haigeid tuleb jälgida neutropeenia suhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud CellCept'i toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. CellCept'iga ravitavatel haigetel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüse igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) võib osutada vajalikuks CellCept'i äräjätmine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda CellCept'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. CellCept'i ravi tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

CellCept'iga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal CellCept'iga võib vaksineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaksineerimise juhendist.

### Seedetrakt

CellCept'i on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. CellCept'i tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatlikult.

CellCept on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksuksantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

### Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante, nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimitega, nt siroliimusele, belatseptile, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Teistesse ravimrühmadesse kuuluvaid ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada CellCept'i plasmataseme ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

CellCept'i ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis takroliimuse või siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

### Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

### Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on CellCept raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi CellCept'iga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.



### Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meeste vt lõik 4.6.

### Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

### Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

### Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, põhjustades mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

### Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimitega kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

### Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse suukaudse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

### Tsiklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsiklosporiin A (CsA) farmakokineetikat.

Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra CellCept'i ja CsA-ga ravi saavatel neerutrantsplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja CellCept'i sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosupressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus  $\beta$ -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta järgnev:

### Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole CellCept'i annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

### Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui CellCept'i manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast CellCept'i ühekordse annuse manustamist.

### Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

### Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja CellCept'i samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

### Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ( $AUC_{0...∞}$ ) suurenemist 35% võrra.

### Telmisartaan

Telmisartaani ja CellCept'i samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel CellCept'iga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

### Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja CellCept'i farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neerus tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning CellCept'i annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks CellCept'i ja gantsikloviiri või selle eelravimite

(näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

#### Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

CellCept ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

#### Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes CellCept'i ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ( $AUC_{0...12h}$ ) 18...70%. Soovitatav on jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt CellCept'i annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

#### Sevelameer

CellCept'i samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH  $C_{max}$  ja  $AUC_{0...12h}$  vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse CellCept'i manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinumumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

#### Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati CellCept'i ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt CellCept'i aktiivse metaboliidi MFH AUC ja  $C_{max}$  väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati CellCept'i korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga CellCept takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

#### Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neerude tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaadi kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

## Rasedus

CellCept on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal.

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne CellCept'iga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal CellCept'i koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskõrva atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärv agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

## Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. CellCept on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

## Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulatsioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi eksoptsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

## Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne eksoptsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest eksoptsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel. Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emasloomade toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne eksoptsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest eksoptsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenud toimet fertiilsusele ega reproduktsivõimele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

CellCept võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati CellCept'i manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Teatud kõrvaltoimete

esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru- ja maksasiirdamise patsientide kohta.

**Tabel 1 Kõrvaltoimed**

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>
	Esinemissagedus	Esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>		
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		
Aneemia	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		
Atsidoos	Sage	Sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage
Podagra	Sage	Sage
Kaalulangus	Sage	Sage
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		
Segasusseisund	Sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>
Unetus	Sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage
Ärevus	Sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>		
Peeringlus	Sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonia	Sage	Sage
Paresteesia	Sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage
Treemor	Sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<b>Südame häired</b>		
Tahhükardia	Sage	Väga sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>		
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		
Bronhieктаasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>		
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage
Stomatiit	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage
Hüpopogammaglobulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		
Akne	Sage	Sage
Alopeetsia	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		
Artralgia	Sage	Sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		
Asteenia	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage



<b>Kõrvaltoime</b> <b>(MedDRA)</b> <b>organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Perifeerselt veeniinfusioonist tingitud kõrvaltoimed olid flebiit ja tromboos, mida mõlemat täheldati 4%-l CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbriga ravitud patsientidest.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Pahaloomulised kasvaja*

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh CellCept'i) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neerutrantsplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate esinemissageduses. Maksatrantsplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

##### *Infektsioonid*

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus CellCept'i (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru- ja maksatrantsplantaaditsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopenia ja pantsütopenia, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav CellCept'i kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). CellCept'iga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja lüüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

CellCept'iga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu CellCept'i saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

##### *Seedetrakti häired*

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistes uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematomeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga

kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. CellCept'iga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnenud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

#### Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

#### Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

#### Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on CellCept'i koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektaasiate tekkest.

#### Immuunsüsteemi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistes uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihase-skeleti valu, näiteks müalgia ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

#### Patsientide erirühmad

##### Eakad

Eakatel ( $\geq 65$ -aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmumist. Üleannustamise korral ilmnenud kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb CellCept'i manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06.

#### Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosünnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt metaboliseerub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja täielikult aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega. Lähteravim mükofenolaatmofetiil on süsteemselt määratav kogu intravenoosse infusiooni ajal. Suukaudsel manustamisel on see näitaja alla määratava taseme (0,4 µg/ml). MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Varases transplantatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C<sub>max</sub> väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise transplantatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

#### Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenooglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

#### Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures

93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral ( $> 100 \mu\text{g/ml}$ ) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse CellCept'i manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

#### Ekvivalentsus suukaudsete ravimvormidega

CellCept'i intravenoosel manustamisel annuses 1 g kaks korda ööpäevas varases siirdamisjärgses faasis olevatele neerutransplantaadiga patsientidele olid MFH AUC väärtused sarnased suukaudselt 1 g kaks korda ööpäevas CellCept'i manustamisel saadud väärtustega. Maksatransplantaadiga patsientidel saadi 1 g kaks korda ööpäevas intravenooselt manustatud CellCept'i ja sellele järgnenud 1,5 g kaks korda ööpäevas suukaudselt manustatava CellCept'i puhul samad näitajad, mis neerutransplantaadiga patsientidel, kes said 1 g CellCept'i kaks korda ööpäevas.

#### Patsientide erirühmad

##### Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või haigetega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega haigetel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega haigetel või tervete grugis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalset eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega haigetele ei ole uuritud. Andmed maksatransplantaadiga raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega haigete kohta puuduvad.

##### Neerutransplantaadi hilinevad funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH  $\text{AUC}_{0...12\text{h}}$  sarnane haigetel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinevad ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad transplantaadi funktsiooniga haigete grupis MFHG  $\text{AUC}_{0...12\text{h}}$  keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suureneda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. CellCept'i annust ei ole vaja kohandada.

##### Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud.

Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

### Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel ( $\geq 65$ -aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

### Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel CellCept'i (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etüüülöstradiooli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogresteeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). CellCept ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. CellCept'i samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutransplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnesid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g)  $\leq 0,5$  korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnesid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel. Koertel ilmnesid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnesid suurimate annuste (süsteemne toimeaine sisaldus võrdne või suurem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratatsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

polüsorbaat 80  
sidrunhape  
vesinikkloriidhape  
naatriumkloriid

## 6.2 Sobimatus

CellCept 500 mg infusioonilahust ei tohi segada ega manustada samas kateetris teiste intravenoosete ravimite või infusioonilahuse lisanditega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Infusioonilahuse kontsentradi pulber: 3 aastat.

Valmis lahus ja infusioonilahus: kui infusioonilahust ei valmistata vahetult enne manustamist, tuleb selle manustamist alustada 3 tunni jooksul alates lahuse valmistamisest ja lahjendamisest.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Infusioonilahuse kontsentradi pulber: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Valmis lahus ja infusioonilahus: hoida temperatuuril 15 °C...30 °C.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Halli värvi butüülkummist korgi ja alumiiniumkattega I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaalid, millel on äratõmmatavad plastkaaned. CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber on saadaval 4 viaali sisaldavate pakenditena.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Infusioonilahuse valmistamine (6 mg/ml)

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ei sisalda antibakteriaalset säilitusainet. Seetõttu tuleb lahus valmistada ja lahjendada aseptilistes tingimustes.

CellCept 500 mg infusioonilahus valmistatakse kahes etapis: kõigepealt lahustatakse viaalis olev pulber 5% intravenoosse glükoosilahusega ja saadud lahus lahjendatakse 5% intravenoosse glükoosilahusega. Lahuse valmistamise täpne kirjeldus on toodud järgnevalt:

#### I etapp

- a. 1 g annuse valmistamiseks kasutatakse kahte viaali CellCept 500 mg pulbriga. Mõlemasse viaali süstitakse 14 ml 5% intravenooset glükoosilahust.
- b. Loksutada viaali õrnalt, kuni ravim lahustub ja tekib helekollane lahus.
- c. Enne lahjendamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida osakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Osakeste esinemise või värvuse muutuse korral tuleb viaal ära visata.

#### II etapp

- a. Lahjendada mõlema viaali sisu (ligikaudu 2x15 ml) 140 ml 5% intravenoosse glükoosilahusega. Saadud lahuse lõppkontsentratsioon on 6 mg/ml mükofenolaatmofetiili.
- b. Enne lahjendamist tuleb saadud lahust visuaalselt kontrollida osakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Nende täheldamisel tuleb viaal ära visata.

Kui infusioonilahust ei valmistata vahetult enne manustamist, tuleb selle manustamist alustada 3 tunni jooksul alates lahuse valmistamisest ja lahjendamisest. Hoida lahuseid temperatuuril 15 °C...30 °C.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/005 CellCept (4 viaali)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel 110 g suukaudse suspensiooni pulbriga sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili. 5 ml valmissuspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

#### Annustamine

#### Kasutamine neerutransplantatsiooni korral

##### *Täiskasvanud*

Ravi 1 g/5 ml suukaudse suspensiooniga peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguannus 2 g), st 5 ml suukaudset suspensiooni kaks korda ööpäevas.

##### *Lapsed vanuses 2...18 aastat*

Mükofenolaatmofetiili 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni soovitatav annus on 600 mg/m<sup>2</sup> suukaudselt kaks korda ööpäevas (maksimaalselt kuni 2 g/10 ml suukaudset suspensiooni ööpäevas). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu vajalikuks võib osutuda ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

##### *Alla 2-aastased lapsed*

Alla 2-aastaste laste kohta on ohutus- ja efektiivsusandmeid vähe. Andmed ei ole küllaldased annustamissoovituste andmiseks, mistõttu ravimi kasutamine selles vanusegrupis ei ole soovitatav.

#### Kasutamine südametrasplantatsiooni korral

##### *Täiskasvanud*

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südametrasplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

##### *Lapsed*

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta südametrasplantaadiga lastel.



### Kasutamine maksatransplantatsiooni korral

#### *Täiskasvanud*

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada CellCept'i intravenooset (i.v.) ravimvormi. CellCept'i suukaudse raviga alustatakse nii kiiresti pärast intravenooset ravi kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidel on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

#### *Lapsed*

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksatransplantaadiga lastel.

### Kasutamine patsientide erirühmades

#### *Eakad*

Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerutransplantatsiooni korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- ja maksatransplantatsiooni korral.

#### *Neerukahjustus*

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadiga patsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid haigeid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsioonijärgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksatransplantaadiga patsientide kohta.

#### *Raske maksakahjustus*

Raske parenhümatosse maksahaigusega patsientidel ei ole neeru siirdamisel annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südametransplantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümatosne maksahaigus.

#### *Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal*

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; CellCept'i annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südametransplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole CellCept'i annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

#### *Lapsed*

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

### Manustamisviis

#### Suukaudne.

#### *Märkus:*

Vajaduse korral võib CellCept 1 g/5 ml suukaudset suspensiooni manustada nasogastraalsondiga, mille läbimõõt peab olema vähemalt 1,7 mm.

#### *Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.*

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, tuleb vältida kuiva pulbri sissehingamist või selle sattumist nahale ja limaskestadele ning samuti valmis suspensiooni otsest kokkupuudet nahaga. Kokkupuute korral tuleb pesta nahka korralikult seebi ja veega, silmi loputada puhta veega.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. CellCept'i kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).
- CellCept'i ei tohi kasutada rasestuda võivatel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi CellCept'iga ei tohi alustada rasestuda võivatel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (mh CellCept) kombinatsioonravi saavatel haigetel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

#### Infektsioonid

Immunosupressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguanuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulg olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. CellCept'i saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiaside tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronhiektiaside tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

## Veri ja immuunsüsteem

CellCept'iga ravitavaid haigeid tuleb jälgida neutropeenia suhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud CellCept'i toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. CellCept'iga ravitavatel haigetel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüsi igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese ravivaasta vältel. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) võib osutada vajalikuks CellCept'i äräjätmine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda CellCept'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. CellCept'i ravi tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

CellCept'iga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal CellCept'iga võib vaktsineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhendumal kohalikust gripivastase vaktsineerimise juhendist.

## Seedetrakt

CellCept'i on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. CellCept'i tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatlikult.

CellCept on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksuksantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

## Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante. nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimitega, nt siroliimusele, belataseptile, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Teistesse ravimrühmadesse kuuluvaid ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada CellCept'i plasmataseme ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

CellCept'i ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab aspartaami. Seetõttu tuleb ravimi manustamisel fenüülketonuuriaga patsientidele olla ettevaatlik (vt lõik 6.1).

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis takroliimuse või siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

See ravimpreparaat sisaldab sorbitooli. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus.

## Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

## Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on CellCept raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi CellCept'iga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

## Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meesetele vt lõik 4.6.

## Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

## Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

## Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati tsükloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga.

MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, võides põhjustada mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

#### Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

CellCept'i manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust CellCept'i koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine CellCept'i manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui CellCept'i manustamisel koos PPI-dega.

#### Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimitega kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

#### Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

#### Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat. Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra CellCept'i ja CsA-ga ravi saavatel neerutrantsplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatatssepti ja CellCept'i sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosupressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus  $\beta$ -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiidid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta teada järgnev:

#### Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole CellCept'i annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

#### Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui CellCept'i manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast CellCept'i ühekordse annuse manustamist.

### Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

### Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja CellCept'i samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

### Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ( $AUC_{0...∞}$ ) suurenemist 35% võrra.

### Telmisartaan

Telmisartaani ja CellCept'i samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel CellCept'iga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

### Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja CellCept'i farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning CellCept'i annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks CellCept'i ja gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

### Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

CellCept ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

### Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes CellCept'i ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ( $AUC_{0...12h}$ ) 18...70%. Soovitatakse jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt CellCept'i annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

### Sevelameer

CellCept'i samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH  $C_{max}$  ja  $AUC_{0...12h}$  vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse CellCept'i manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

### Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati CellCept'i ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt CellCept'i aktiivse metaboliidi MFH AUC ja  $C_{max}$  väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati CellCept'i korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga CellCept takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

### Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neeru tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaadi kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

### Rasedus

CellCept on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal.

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne CellCept'iga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siidmaterjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal CellCept'i koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärvi agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

### Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. CellCept on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

### Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulasioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

### Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas



kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusnäitajatele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

CellCept võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati CellCept'i manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

**Tabel 1 Kõrvaltoimed**

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
aplaasia			
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonia	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<b>Südame häired</b>			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
Bronhiektasiasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hüpagamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage	Väga sage
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh CellCept'i) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvaja esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

#### Infektsioonid

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeeni põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus CellCept'i (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja

maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosuppressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav CellCept'i kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). CellCept'iga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

CellCept'iga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu CellCept'i saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

#### Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistest uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematemeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. CellCept'iga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

#### Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

#### Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

#### Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on CellCept'i koos teiste immunosuppressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosuppressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

#### Immuunsüsteemi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosuppressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihaskoevalu, näiteks müalgiaid ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

### Patsientide erirühmad

#### Lapsed

Kliinilisse uuringusse oli kaasatud 92 pediaatrilist patsienti (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus lastel sarnanes üldiselt täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetele, kellele manustati CellCept'i 1 g kaks korda ööpäevas. Pediaatrilistel patsientidel esines sagedamini kõhulahtisust, sepsist, leukopeeniat, aneemiat ja infektsioone.

#### Eakad

Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmumist. Üleannustamise korral ilmnenu kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb CellCept'i manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06.

#### Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetüülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid.

Lisaks IMFHDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult prestüsemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrantsplantaatsiooni järgselt võib öelda, et CellCept'i immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle veenisese manustamisega. Söömine ei mõjustanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrantsplantaadiga haigetele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH maksimaalne plasmakontsentratsioon ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

### Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega.

Varases trantsplantaatsiooni järgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatrantsplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja  $C_{max}$  väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise trantsplantaatsiooni järgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

### Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

### Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse CellCept'i manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

## Patsientide erirühmad

### Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või haigetega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega haigetel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega haigetel või tervete grugis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalset eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega haigetele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega haigete kohta puuduvad.

### Neerutransplantaadi hilinenud funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH AUC<sub>0...12h</sub> sarnane haigetel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinenud transplantaadi funktsiooniga haigete grupis MFHG AUC<sub>0...12h</sub> keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suureneda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. CellCept'i annust ei ole vaja kohandada.

### Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

### Lapsed

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 49-l pediaatrilisel neerutransplantaadiga patsiendil (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutransplantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis CellCept'i annuses 1 g kaks korda ööpäevas. MFH AUC väärtused on erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

### Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65-aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

### Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel CellCept'i (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etüüülöstradioli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). CellCept ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. CellCept'i samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt lõik 4.5).



### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ekspriimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenet toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südameetrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g päevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitesti genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnisid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g)  $\leq 0,5$  korda ja südameetrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnisid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmnisid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnisid suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

CellCept'i 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber

sorbitool

kolloidne veevaba ränidioksiid

naatriumtsitraat

sojaoa letsitiin

puuviljasegu lõhn

ksantaankummi

aspartaam\* (E951)

metüülparahüdroksübensoaat (E218)

veevaba sidrunhape

\* sisaldab 2,78 mg fenüülalaniini 5 ml suspensiooni kohta.

### 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

Suukaudse suspensiooni pulber: 2 aastat.  
Valmissuspensioon: 2 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Suukaudse suspensiooni pulber ja valmissuspensioon: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili 110 g suukaudse suspensiooni pulbris. Valmis suspensiooni kogus on 175 ml, millest kasutatav kogus on 160...165 ml. 5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.  
Kaasas on pudeliadapter ja 2 suusüstalt.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Soovitav on, et apteeker valmistaks CellCept suukaudse suspensiooni enne patsiendile väljastamist. Manustamiskõlblikuks muutmise ja selle järgse pudeli/korgi ning laua pühkimise ajal on soovitatav kanda ühekordseid kaitsekindaid.

Suspensiooni valmistamine:

1. Koputada pudelile mitu korda, et pulber vabaneks.
2. Gradueeritud silindris mõõta valmis 94 ml destilleeritud vett.
3. Lisada ligikaudu pool destilleeritud vee kogusest pudelisse ja loksutada suletud pudelit tugevasti ligikaudu 1 minut.
4. Lisada ülejäänud vesi ja loksutada suletud pudelit tugevasti veel ligikaudu 1 minut.
5. Eemaldada lastekindel kork ja vajutada pudeliadapter pudelikaela.
6. Sulgeda lastekindel kork kindlalt. See kindlustab pudeliadapteri kindla sobitumise pudelisse ja kork jääb lastekindlaks.
7. Kirjutada pudeli etiketile valmis lahuse aegumistähtaeg (valmis lahuse kõlblikusaeg on 2 kuud).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/006 CellCept (1 pudel 110 g)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid)

Lilla värvusega ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on graveeritud „CellCept 500“ ja teisele „Roche“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogunud erialaspetsialist.

#### Annustamine

#### Kasutamine neerutransplantatsiooni korral

##### *Täiskasvanud*

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g).

##### *Lapsed vanuses 2...18 aastat*

Mükofenolaatmofetiili soovitatav annus on 600 mg/m<sup>2</sup> suukaudselt kaks korda ööpäevas (maksimaalselt kuni 2 g ööpäevas). Tablette tohib määrata ainult suurema kui 1,5 m<sup>2</sup> kehapindalaga patsientidele annuses 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu vajalikuks võib osutuda ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

##### *Alla 2-aastased lapsed*

Alla 2-aastaste laste kohta on ohutus- ja efektiivsusandmeid vähe. Andmed ei ole küllaldased annustamissoovituste andmiseks, mistõttu ravimi kasutamine selles vanusegrupis ei ole soovitatav.

#### Kasutamine südame-transplantatsiooni korral

##### *Täiskasvanud*

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südame-transplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

### *Lapsed*

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta südametransplantaadiga lastel.

### Kasutamine maksatransplantaatsiooni korral

#### *Täiskasvanud*

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada CellCept'i intravenooset (i.v.) ravimvormi. CellCept'i suukaudse raviga alustatakse nii kiiresti pärast intravenooset ravi kui võimalik (kui patsient talub). Soovitav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidel on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

### *Lapsed*

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksatransplantaadiga lastel.

### Kasutamine patsientide erirühmades

#### *Eakad*

Soovitav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerutransplantaatsiooni korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- ja maksatransplantaatsiooni korral.

#### *Neerukahjustus*

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadipatsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei tohi pärast vahetut transplantaatsiooni järgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid haigeid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsiooni järgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksatransplantaadiga patsientide kohta.

#### *Raske maksakahjustus*

Neeru siirdamisel raske parenhümaatoosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südametransplantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümaatoosne maksahaigus.

#### *Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal*

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; CellCept'i annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südametransplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole CellCept'i annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

### *Lapsed*

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

### Manustamisviis

#### Suukaudne.

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.*

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi tablette purustada.

## **4.3 Vastunäidustused**

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes. CellCept'i kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).

- CellCept'i ei tohi kasutada rasestuda võivatel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi CellCept'iga ei tohi alustada rasestuda võivatel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- CellCept'i ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (mh CellCept) kombinatsioonravi saavatel haigetel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

##### Infektsioonid

Immunosupressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguanuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. CellCept'i saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiiaaside tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis CellCept'ilt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronhiektiiaaside tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

##### Veri ja immuunsüsteem

CellCept'iga ravitavaid haigeid tuleb jälgida neutropeenia suhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud CellCept'i toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. CellCept'iga ravitavatel haigetel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere

analüüse igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) võib osutada vajalikuks CellCept'i ärajätmine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda CellCept'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. CellCept'i ravi tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

CellCept'iga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal CellCept'iga võib vaksineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaksineerimise juhendist.

### Seedetrakt

CellCept'i on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. CellCept'i tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatlikult.

CellCept on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksütsantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

### Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante, nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimitega, nt siroliimusele, belataseptile või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Teistesse ravimrühmadesse kuuluvaid ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada CellCept'i plasmataseme ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

CellCept'i ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis takroliimuse või siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

### Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

### Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on CellCept raseduse ajal

vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi CellCept'iga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

#### Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meestele vt lõik 4.6.

#### Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

#### Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, võides põhjustada mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

#### Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

CellCept'i manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust CellCept'i koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine CellCept'i manustamisel koos



magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui CellCept'i manustamisel koos PPI-dega.

#### Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimitega kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

##### Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest CellCept'i efektiivsus võib väheneda.

##### Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat. Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra CellCept'i ja CsA-ga ravi saavatel neerutrantsplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja CellCept'i sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosupressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus  $\beta$ -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta teada järgnev:

##### Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole CellCept'i annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

##### Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui CellCept'i manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast CellCept'i ühekordse annuse manustamist.

##### Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

#### Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja CellCept'i samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

##### Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ( $AUC_{0...∞}$ ) suurenemist 35% võrra.

### Telmisartaan

Telmisartaani ja CellCept'i samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel CellCept'iga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

### Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantskloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantskloviiri ja CellCept'i farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantskloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning CellCept'i annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks CellCept'i ja gantskloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

### Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

CellCept ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

### Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes CellCept'i ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ( $AUC_{0...12h}$ ) 18...70%. Soovitatakse jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt CellCept'i annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

### Sevelameer

CellCept'i samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH  $C_{max}$  ja  $AUC_{0...12h}$  vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse CellCept'i manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

### Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati CellCept'i ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt CellCept'i aktiivse metaboliidi MFH AUC ja  $C_{max}$  väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati CellCept'i korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga CellCept takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

### Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neeru tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaadi kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne CellCept'iga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

### Rasedus

CellCept on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne CellCept'iga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siidmaterjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosuppressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosuppressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal CellCept'i koos teiste immunosuppressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskõrva atresia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atresia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärv agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

### Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. CellCept on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

### Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulatsioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

### Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnunud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusnäitajatele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

CellCept võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati CellCept'i manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

**Tabel 1 Kõrvaltoimed**

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonia	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
<b>Südame häired</b>			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
Bronhieктаasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Ileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hüpopogamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage

<b>Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass</b>	<b>Neerusiirdamine</b>	<b>Maksasiirdamine</b>	<b>Südamesiirdamine</b>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage	Väga sage
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Pahaloomulised kasvajad*

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh CellCept'i) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

##### *Infektsioonid*

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus CellCept'i (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on



soovitav CellCept'i kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). CellCept'iga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

CellCept'iga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

CellCept'iga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsisid viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu CellCept'i saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

#### Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistest uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematomeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. CellCept'iga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

#### Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

#### Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

#### Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on CellCept'i koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhieктаasiate tekkest.

#### Immuunsüsteemi häired

CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihas-skeleti valu, näiteks müalgia ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

## Patsientide erirühmad

### Lapsed

Kliinilisse uuringusse oli kaasatud 92 pediaatrilist patsienti (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus lastel sarnanes üldiselt täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetele, kellele manustati CellCept'i 1 g kaks korda ööpäevas. Pediaatrilistel patsientidel esines sagedamini kõhulahtisust, sepsist, leukopeeniat, aneemiat ja infektsioone.

### Eakad

Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad CellCept'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmnemist. Üleannustamise korral ilmnunud kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb CellCept'i manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06

### Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetüülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrantsplantaatsiooni järgselt võib öelda, et CellCept'i immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle veenisisesega manustamisega. Söömine ei mõjutanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrantsplantaadiga haigetele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH maksimaalne plasmakontsentratsioon ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

### Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega.

Varases trantsplantaatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatrantsplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja  $C_{max}$  väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise trantsplantaatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

### Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

### Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väikesed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Trantsplantaatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südamerantsplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need

eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse CellCept'i manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

### Patsientide erirühmad

#### Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või haigetega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega haigetel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega haigetel või tervete grugis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalset eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega haigetele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega haigete kohta puuduvad.

#### Neerutransplantaadi hilinevad funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH AUC<sub>0...12h</sub> sarnane haigetel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinevmit ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad transplantaadi funktsiooniga haigete grupis MFHG AUC<sub>0...12h</sub> keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suurenda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. CellCept'i annust ei ole vaja kohandada.

#### Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

#### Lapsed

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 49-1 pediaatrilisel neerutransplantaadiga patsiendil (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutransplantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis CellCept'i annuses 1 g kaks korda ööpäevas. MFH AUC väärtused on erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

#### Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65-aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

#### Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel CellCept'i (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etüüülöstradiooli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). CellCept ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. CellCept'i samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumoregenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutransplantaadiga

patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südame-transplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g päevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnisid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g)  $\leq 0,5$  korda ja südame-transplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnisid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmnisid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnisid suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratatsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### CellCept tablett

mikrokristalne tselluloos  
polüvidoon (K-90)  
kroskarmelloosnaatrium  
magneesiumstearaat

#### Tableti kate

hüdroksüpropüülmetüülselluloos  
hüdroksüpropüülselluloos  
titaandioksiid (E171)  
polüetüleenglükool 400  
indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)  
punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/alumiiniumfooliumist blistrid

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

1 pappkarp sisaldab 50 tabletti (10 tk blisterpakendis)

mitmikpakendid sisaldavad 150 (3 pakendit, igas 50) tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tabletti)

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) tabletti mitmikpakendis)

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

- CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
- CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Saksamaa.

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

- CellCept 250 mg kapslid
- CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Saksamaa.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama teavitusprogrammi ja raseduse kontrollküsimustiku sisu ja formaadi, sealhulgas teabe edastamise ja levitamise viisid ning programmi muud aspektid riikliku pädeva asutusega.

Teavitusprogrammi eesmärk on tagada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkus teratogeensusest ja mutageensusest, rasedustestide tegemise vajadusest enne CellCept'iga ravi alustamist, kontratseptsiooni kasutamise nõuetest nii mees- kui naispatsientidele ning mida teha, kui CellCept'i ravi ajal leiab aset rasedumine.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus CellCept'i turustatakse, saavad järgmise teavituspaketi kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid, kes eeldatavalt CellCept'i välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad:

- Arsti teavitusmaterjal.
- Patsiendi infopakett.



Tervishoiutöötaja teavitusematerjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte.
- Juhend tervishoiutöötajatele.

Patsiendi infopaketi peavad sisaldama:

- Pakendi infoleht.
- Juhend patsientidele.

Teavitusematerjalid sisaldavad järgmisi põhielemente:

Tervishoiutöötajatele ja patsientidele tuleb anda eraldi juhendid. Patsientide juhendis peab hoidma lahus meeste ja naistele mõeldud teksti. Nendes juhendites peavad olema kaetud järgmised teemad:

- Mõlema juhendi sissejuhatus teavitab lugejat, et juhendi eesmärk on informeerida neid sellest, et vältida tuleb loote kokkupuudet ravimiga ning kuidas viia miinimumini mükofenolaatmofetiiliga seotud väärarengute ja raseduse katkemise oht. Selgitatakse, et kuigi antud juhend on väga tähtis, ei anna see kogu teavet mükofenolaatmofetiili kohta ning tähelepanelikult tuleb läbi lugeda ka ravimi omaduste kokkuvõte (tervishoiutöötajad) ja ravimiga kaasasolev pakendi infoleht (patsiendid).
- Taustateave mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta inimestel. See lõik sisaldab olulist taustateavet mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta. See annab ka üksikasjalikku teavet riski olemuse ja suurusjärgu kohta kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes toodud informatsiooniga. Selles lõigus sisalduv teave aitab riskist õigesti aru saada ja põhjendab raseduse vältimise meetmete vajalikkust. Juhendid peavad ära märkima ka selle, et patsiendid ei tohi seda ravimit anda ühelegi teisele inimesele.
- Patsientide nõustamine: selles lõigus rõhutatakse igakülgse, informatiivse ja jätkuva dialoogi tähtsust patsiendi ja tervishoiutöötaja vahel mükofenolaatmofetiiliga seotud rasedusriskide ja vastavate riski minimeerimise meetmete, kaasa arvatud alternatiivsete ravivõimaluste kohta, kui see on asjakohane. Esile tõstetakse raseduse planeerimise vajadust.
- Vajadus vältida loote kokkupuudet ravimiga: kontratseptsiooni kasutamise nõuded fertiilses eas patsientidele enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi. Selgitatakse kontratseptsiooni kasutamise nõudeid seksuaalselt aktiivsetele meespatsientidele (kaasa arvatud vasektoomia läbinud meestele) ning raseduda võivatele naistele. Selgelt tuuakse välja kontratseptsiooni kasutamise vajadus enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi, sealhulgas üksikasjalik teave kontratseptsiooni kasutamise kestuse kohta pärast ravi lõpetamist.

Lisaks peab naistele suunatud tekst selgitama rasedustestidega seotud nõudeid enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist ja ravi ajal; sealhulgas teavet selle kohta, et enne ravi alustamist tehtud kaks rasedustesti peavad andma negatiivse vastuse, samuti nende testide ajastuse tähtsuse kohta. Selgitatakse ka järgnevate rasedustestide vajadust ravi ajal.

- Nõuanne, et patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Peale selle ei tohi mehed doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.
- Nõuanded selle kohta, mida teha raseduse ilmnemisel või selle kahtluse korral ravi ajal või vahetult pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõppu. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei lõpetaks mükofenolaatmofetiili kasutamist, vaid võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga. Selgitatakse, et individuaalsel kasu ja riski hinnangul põhinev õige tegevuskava määratakse kindlaks juhupõhiselt raviarsti ja patsiendi vahelise arutelu tulemusena.

Lisaks tuleb riikliku pädeva asutusega kooskõlastada raseduse kontrollküsimustik, milles sisalduvad järgmised andmed: ravimiga kokkupuude raseduse ajal, sealhulgas aeg ja annus; ravi kestus enne rasedust ja selle ajal; samaaegselt kasutatud ravimid; teadaolevad teratogeensed riskid ja põhjalik teave kaasasündinud väärarengute kohta.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 250 mg kõvakapslid  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 kõvakapslit  
300 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega  
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/001 100 kõvakapslit  
EU/1/96/005/003 300 kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 250 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND MITMIKPAKENDILE (SH SININE RAAM)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 250 mg kõvakapslid  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 300 (3 pakendit, igas 100) kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega  
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 250 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 250 mg kõvakapslid  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega  
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 250 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 250 mg kapslid  
mükofenolaatmofetil

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks vial sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili (vesinikkloriidina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka polüsorbaat 80, sidrunhapet, vesinikkloriidhapet ja naatriumkloriidi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
4 vial

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Ainult intravenoosse infusiooni teel manustamiseks  
Enne kasutamist tuleb lahus valmistada ja lahjendada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Vältida infusioonilahuse sattumist nahale

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 3 tundi

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
mükofenolaatmofetiil  
Ainult intravenoosseks infusiooniks

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber  
mükofenolaatmofetiil

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili 110 g suukaudse suspensiooni pulbris  
5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.  
Valmis suspensiooni kasutatav kogus on 160...165 ml.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab ka aspartaami (E951) ja metüülparahüdroksübensoaati (E218).

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber

1 pudel, 1 pudeliadapter ja 2 suusüstalt

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne pärast lahustamist

Enne kasutamist pudelit tugevasti loksutada

**Soovitavalt peaks apteeker suspensiooni enne patsiendile väljastamist valmis segama**

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida lahustamata pulbri sissehingamist ja nahale sattumist  
Vältida valmis suspensiooni sattumist nahale

#### 8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 2 kuud

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 1 g/5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili 110 g suukaudse suspensiooni pulbris  
5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka aspartaami (E951) ja metüülparahüdroksübensoati (E218).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudse suspensiooni pulber

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne pärast lahustamist

Enne kasutamist pudelit tugevasti loksutada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Vältida lahustamata pulbri sissehingamist ja nahale sattumist  
Vältida valmis suspensiooni sattumist nahale

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 2 kuud  
Kasutada enne



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Tablette mitte purustada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tablette tuleb käsitseda ettevaatusega

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 500 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLISPAKEND (SH SININE RAAM)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 150 (3 pakendit, igas 50) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Tablette mitte purustada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tablette tuleb käsitseda ettevaatusega

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 500 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
mükofenolaatmofetiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Tablette mitte purustada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tablette tuleb käsitseda ettevaatusega

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/96/005/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 500 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg tabletid  
mükofenolaatmofetil

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### CellCept 250 mg kõvakapslid mükofenolaatmofetiil

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist
3. Kuidas CellCept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili.

- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni siirdatud elundile.
- Neer, süda või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

#### 2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist

##### HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

#### CellCept'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.
- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja imetamine“).

- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu.
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks.
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand.
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või apteekriga.

### **Päikesekiirguse mõju**

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

### **Lapsed**

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

### **Muud ravimid ja CellCept**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'i võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks
- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid – kasutatakse mao happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral
- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks
- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

### **Vaktsiinid**

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

### **CellCept koos toidu ja joogiga**

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi CellCept'iga.

### **Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel naistel**

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatut raseduse ohtu. Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

### **Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel meestel**

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätke siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

## Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, nää (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

## Imetamine

Ärge võtke CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

## Cell Cept sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 3. Kuidas CellCept'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Kui palju ravimit võtta

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

### Neerusiirdamine

Täiskasvanud:

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 8 kapslit (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 4 kapslit hommikul ja 4 kapslit õhtul.

Lapsed (vanuses 2...18 aastat)

- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m<sup>2</sup>“) järgi. Soovitatav annus on 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas.

### Südamesiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 12 kapslit (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 6 kapslit hommikul ja 6 kapslit õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta siirdatud südamega lastel.

### **Maksasiirdamine**

Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene CellCept'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 12 kapslit (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 6 kapslit hommikul ja 6 kapslit õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta siirdatud maksaga lastel.

### **Ravimi manustamine**

Neelake kapslid alla koos klaasitäie veega

- Ärge poolitage ega purustage kapsleid
- Ärge võtke kapslit, mis on katki või avatud.

Olge ettevaatlik, et katkisest kapslist välja tulnud pulber ei satuks silma või suhu.

- Kui see juhtub, loputage rohke puhta veega.

Olge ettevaatlik, et katkisest kapslist välja tulnud pulber ei satuks nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.

### **Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

### **Kui te unustate CellCept'i võtta**

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate CellCept'i võtmise**

Ärge lõpetage CellCept'i võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurened risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Pidage otsekohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:**

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

## **Sagedamini esinevad probleemid**

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüsi, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Järgmisi kõrvaltoimeid võib lastel tekkida suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel: kõhulahtisus, infektsioonid, vere valge- ja punaliblede arvu vähenemine.

## **Nakkuste vastu võitlemine**

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

## **Lümfikoe kasvaja ja nahavähk**

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) võtjatele on väga väikesel arvul CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

## **Üldised kõrvaltoimed**

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihaskrambid), peavalu, gripinähtused ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

### **Nahaprobleemid**, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvaja, juuste väljalangemine, nahalööve ja sügelemine.

### **Kuseteede probleemid**, näiteks:

- veri uriinis.

### **Seedetrakti- ja suuprobleemid**, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskestast haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,
- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

### **Närvisüsteemi probleemid**, näiteks:

- peapainetus, unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krampid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

### **Südame ja veresoonte probleemid**, näiteks:

- vererõhu muutused, südamegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

### **Kopsuprobleemid**, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit,
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,

- nina kõrvalkoobaste probleemid.

**Muud probleemid**, näiteks:

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas CellCept'i säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida CellCept sisaldab**

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.  
Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on:
  - CellCept kapslid: modifitseeritud maisitärklis, kroskarmelloosnaatrium, polüvidoon (K-90), magneesiumstearaat
  - kapsli kest: želatiin, indigokarmiin (E132), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172), kaaliumhüdrosiid, šellak.

#### **Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu**

- CellCept kapslid on pikliku kujuga, üks pool sinist ja teine pruuni värvi. Kapsli kaanele on musta värviga trükitud „CellCept 250“ ja kapsli kehale „Roche“.
- Karbis on 100 või 300 kapslit (10 kapslit sisaldavates blisterpakendites) või mitmikpakend, mis sisaldab 300 (3 pakendit, igas 100) kapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa hoidja**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

#### **Tootja**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Saksamaa.



Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

a

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber mükofenolaatmofetiil

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i kasutamist
3. Kuidas CellCept'i kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Ravimi ettevalmistamine

#### 1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili.

- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni siirdatud elundile.
- Neer või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

#### 2. Mida on vaja teada enne CellCept'i kasutamist

##### HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

#### CellCept'i ei tohi kasutada

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe, polüsorbaat 80 või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.

- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit kasutage. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu.
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks.
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand.
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või meditsiiniõega.

### **Päikesekiirguse mõju**

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

### **Lapsed**

Ärge manustage seda ravimit lastele, sest infusioonide ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

### **Muud ravimid ja CellCept**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'iga ravi alustamist teavitama oma arsti või meditsiiniõde sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks
- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks
- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

### **Vaktsiinid**

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

### **Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutamisel naistel**

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

### **Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutamisel meestel**

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

### **Rasedus**

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi

arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

### **Imetamine**

Ärge kasutage CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

### **CellCept sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas CellCept'i kasutatakse**

CellCept'i manustab tavaliselt arst või meditsiiniõde haiglas. Ravimit manustatakse aeglase veeniinfusiooni teel.

### **Kui palju ravimit manustada**

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

### **Neerusiirdamine**

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 24 tunni jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 2 g ravimit, mis manustatakse kahe eraldi annusena.
- Hommikul manustatakse 1 g ja õhtul 1 g.

### **Maksasiirdamine**

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse nii kiiresti kui võimalik pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ravimit manustatakse vähemalt 4 päeva.
- Ööpäevane annus on 2 g ravimit, mis manustatakse kahe eraldi annusena.
- Hommikul manustatakse 1 g ja õhtul 1 g.
- Ravimi suukaudset manustamist alustatakse kohe, kui te olete võimeline neelama.

### **Ravimi ettevalmistamine**

Ravim on pulbri kujul. Enne kasutamist tuleb see segada glükoosiga. Arst või meditsiiniõde valmistab ravimi ette ja manustab teile. Nad järgivad lõigus 7 „Ravimi ettevalmistamine“ toodud juhiseid.

## **Kui teile manustatakse CellCept'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te arvate, et teile manustatud liiga palju ravimit, pöörduge koheselt arsti või meditsiiniõe poole.

## **Kui CellCept'i annus jääb vahele**

Kui CellCept'i annus jääb vahele, manustatakse see niipea kui võimalik. Edasi jätkub ravi tavalistel aegadel.

## **Kui te lõpetate CellCept'i kasutamise**

Ärge lõpetage CellCept'i kasutamist enne, kui arst on seda teile öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurenenud risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Pidage otsekohe nõu arsti või meditsiiniõega, kui te märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:**

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

### **Sagedamini esinevad probleemid**

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

### **Nakkuste vastu võitlemine**

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

### **Lümfikoe kasvaja ja nahavähk**

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) kasutajatele on väga väikesel arvul CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

### **Üldised kõrvaltoimed**

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihaskasvaja), peavalu, gripinäht ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

#### **Nahaprobleemid, näiteks:**

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvaja, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

**Kuseteede probleemid, näiteks:**

- veri uriinis.

**Seedetrakti- ja suuprobleemid, näiteks:**

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,
- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

**Närvisüsteemi probleemid, näiteks:**

- unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krambid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

**Südame ja veresoonte probleemid, näiteks:**

- vererõhu muutused, verehüübed, südametegevuse kiirenemine,
- veresoonte valu, punetus ja turse infusioonikohas.

**Kopsuprobleemid, näiteks**

- kopsupõletik, bronhiit,
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienedud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,
- nina kõrvalkoobaste probleemid.

**Muud probleemid, näiteks:**

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas CellCept'i säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja vialidel pärast „EXP“.
- Infusioonilahuse kontsentraadi pulber: hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja lahjendatud lahus: hoida temperatuuril 15 °C...30 °C.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave****Mida CellCept sisaldab**

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.  
Üks vial sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on: polüsorbaat 80, sidrunhape, vesinikkloriidhape, naatriumkloriid.



## Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu

- CellCept on valge kuni valkjas pulber 20 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, millel on halli värvi butüülkummist kork ja alumiiniumkattega äratõmmatav plastkaas.
- Ettevalmistatud lahus on kergelt kollakas.
- Pakendis on 4 viaali.

## 7. Ravimi ettevalmistamine

### Manustamisviis ja -tee

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ei sisalda antibakteriaalset säilitusainet, mistõttu tuleb lahus valmistada ja lahjendada aseptilistes tingimustes.

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri mõlema viaali sisu lahustatakse 14 ml 5% veenisisesse glükoosilahusega. Lõppkontsentratsiooni 6 mg/ml saamiseks tuleb saadud lahust edasi lahjendada 5% veenisisesse glükoosilahusega. See tähendab, et 1 g mükofenolaatmofetiili annuse saamiseks tuleb kahe viaali sisu (ligikaudu 2 x 15 ml) lahjendada 140 ml 5% veenisisesse glükoosilahusega. Kui infusioonilahust ei valmistata vahetult enne manustamist, tuleb selle manustamist alustada 3 tunni jooksul pärast lahuse valmistamist ja lahjendamist.

Vältige valmis lahuse sattumist silma.

- Kui see juhtub, loputage silmi puhta veega.

Vältige valmis lahuse sattumist nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber on mõeldud ainult veeniinfusiooni teel manustamiseks. Infusiooni kiirus peab vastama 2-tunnisele manustamisperioodile.

CellCept'i veenisest lahust ei tohi mitte ühelgi juhul manustada veenisisesse kiire või boolussüstena.

### Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

### Tootja

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Saksamaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber mükofenolaatmofetiil

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist
3. Kuidas CellCept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili.

- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni siirdatud elundile.
- Neer, süda või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

#### 2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist

##### HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

#### CellCept'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.
- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja imetamine“).

- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu.
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks.
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand.
- kui teil on harvaesinev ainevahetushaigus, mida nimetatakse „fenüülketonuuriaks“ ja mida esineb perekonniti.
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või apteekriga.

### **Päikesekiirguse mõju**

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

### **Lapsed**

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

### **Muud ravimid ja CellCept**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'i võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks
- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid – kasutatakse happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral
- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks
- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

## Vaktsiinid

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

## CellCept koos toidu ja joogiga

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi CellCept'iga.

## Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

## Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

### **Rasedus**

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

### **Imetamine**

Ärge võtke CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

### **Oluline teave mõningate CellCept'i koostisosade suhtes**

- CellCept sisaldab aspartaami. Kui teil on harvaesinev ainevahetushaigus, mida nimetatakse „fenüülketonuuriaks“, rääkige sellest oma arstile enne ravimi võtma hakkamist.
- CellCept sisaldab sorbitooli (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu või ei ole võimeline seedima teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **CellCept sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas CellCept'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui palju ravimit võtta**

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

### **Neerusiirdamine**

Täiskasvanud:

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 10 ml suspensiooni (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 5 ml suspensiooni hommikul ja 5 ml suspensiooni õhtul.

Lapsed (vanuses 2...18 aastat)

- Lapsele määratud annus oleneb tema suuruselt.

- Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m<sup>2</sup>“) järgi. Soovitatav annus on 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas.

### Südamesiirdamine

#### Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 15 ml suspensiooni (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 7,5 ml suspensiooni hommikul ja 7,5 ml suspensiooni õhtul.

#### Lapsed

- Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta siirdatud südamega lastel.

### Maksasiirdamine

#### Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene CellCept'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 15 ml suspensiooni (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 7,5 ml suspensiooni hommikul ja 7,5 ml suspensiooni õhtul.

#### Lapsed

- Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta siirdatud maksaga lastel.

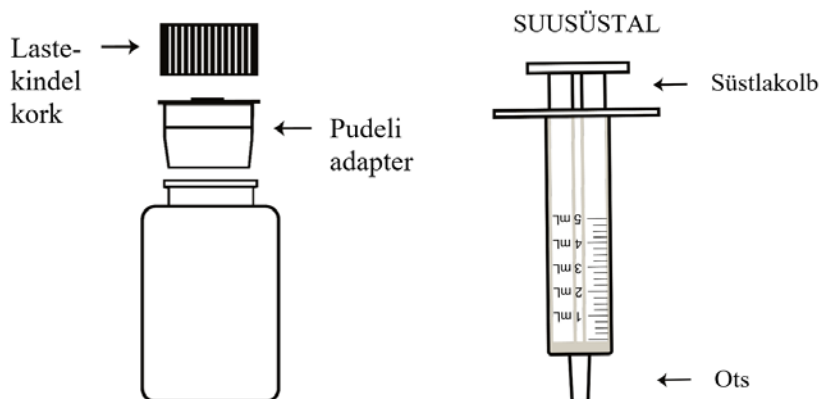
### Ravimi ettevalmistamine

Ravim on pulbri kujul. Enne kasutamist tuleb pulber segada puhastatud veega. Tavaliselt valmistab suspensiooni apteeker. Kui peate seda ise tegema, lugege lõiku 7 „Ravimi ettevalmistamine“.

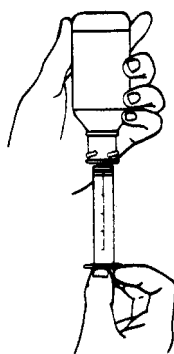
### Ravimi manustamine

Annuse mõõtmiseks on vaja kasutada suusüstalt ja pudeliadapterit, mis on ravimiga kaasas. Vältige kuiva pulbri sissehingamist. Samuti vältige selle sattumist nahale, suhu või ninna. Vältige valmis ravimi sattumist silma.

- Kui see juhtub, loputage silmi puhta veega.
- Vältige valmis ravimi sattumist nahale.
- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.



1. Loksutada suletud pudelit enne kasutamist tugevasti 5 sekundit.
2. Eemaldada lastekindel kork.
3. Võtke suusüstal ja suruge kolb suusüstla otsa suunas lõpuni alla.
4. Seejärel sisestada suusüstla ots pudeliadapteri avausse.
5. Pöörata pudel ja suusüstal koos tagurpidi (vt joonis allpool).



6. Tõmmata kolbi aeglaselt väljapoole.  
Jätkata tõmbamist, kuni suusüstlasse on väljutatud soovitud kogus ravimit.
  7. Pöörata pudel koos suusüstlaga õigetpidi.  
Hoides kinni suusüstla silindrist, eemaldada suusüstal ettevaatlikult pudeliadapteri küljest.  
Pudeliadapter peab jääma pudeli külge.  
Viige suusüstla ots otse suhu ja neelake ravim alla.  
**Ärge** segage ravimit enne neelamist ühegi teise vedelikuga. Sulgege pudel pärast kasutamist lastekindla korgiga.
  8. Vahetult pärast manustamist – võtke suusüstal osadeks lahti ja loputage voolava kraanivee all.  
Lasta enne järgmist kasutamiskorda õhu käes kuivada.
- Ärge** suusüstalt keetke. **Ärge** kasutage puhastamiseks lahusteid sisaldavaid lappe. **Ärge** kasutage rätte või lappe kuivatamiseks.

Kui mõlemad suusüstlad lähevad kaduma või saavad rikutud, võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Nad ütlevad teile, kuidas ravimi võtmist jätkata.

#### **Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

#### **Kui te unustate CellCept'i võtta**

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate CellCept'i kasutamise**

Ärge lõpetage CellCept'i võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suureneeda risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Pidage otsekohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:**

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu



- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

### **Sagedamini esinevad probleemid**

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Järgmisi kõrvaltoimeid võib lastel tekkida suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel: kõhulahtisus, infektsioonid, vere valge- ja punaliblede arvu vähenemine.

### **Nakkuste vastu võitlemine**

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

### **Lümfikoe kasvaja ja nahavähk**

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) võtjatele on väga väikesel arvil CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

### **Üldised kõrvaltoimed**

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihaskvalu), peavalu, gripinäht ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

#### **Nahaprobleemid**, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvaja, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

#### **Kuseteede probleemid**, näiteks:

- veri uriinis.

#### **Seedetrakti- ja suuprobleemid**, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,
- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

#### **Närvisüsteemi probleemid**, näiteks:

- pearinglus, unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krampid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

#### **Südame ja veresoonte probleemid**, näiteks:

- vererõhu muutused, südamegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

#### **Kopsuprobleemid**, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit,

- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienedud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,
- nina kõrvalkoobaste probleemid.

**Muud probleemid**, näiteks:

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas CellCept'i säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast „EXP“.
- Valmis suspensiooni kõlblikkusaeg on 2 kuud. Mitte kasutada suspensiooni pärast selle kõlblikkusaja lõppemist.
- Suukaudse suspensiooni pulber: hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Valmis suspensioon: hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida CellCept sisaldab**

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil. Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on sorbitool, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumtsitraat, sojaõli letsitiin, puuviljasegu maitselisand, ksantaankummi, aspartaam\* (E951), metüülparahüdroksübensoaat (E218), veevaba sidrunhape. Palun lugege ka „Oluline teave mõningate CellCept'i koostisosade suhtes“ lõigus 2.
- \* sisaldab 2,78 mg fenüülalaniini 5 ml suspensiooni kohta.

#### **Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu**

- Üks pudel 110 g suukaudse suspensiooni pulbriga sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili. Valmistada suspensioon 94 ml puhastatud veega. Valmis suspensiooni kogus on 175 ml, millest kasutatav kogus on 160...165 ml. 5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.
- Kaasas on pudeliadapter ja 2 suusüstalt.

### **7. Ravimi ettevalmistamine**

Tavaliselt valmistab suspensiooni apteeker. Kui peate seda ise tegema, järgige allpool toodud juhiseid: Vältige kuiva pulbri sissehingamist. Samuti vältige selle sattumist nahale, suhu või ninna. Vältige valmis ravimi sattumist silma.

- Kui see juhtub, loputage silmi puhta veega.

Vältige valmis ravimi sattumist nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.
1. Koputada suletud pudeli põhjale mitu korda, et pulber vabaneks.
  2. Gradueeritud silindris mõõta valmis 94 ml puhastatud vett.
  3. Lisada ligikaudu pool puhastatud vee kogusest pudelisse.
    - Seejärel loksutada suletud pudelit tugevasti ligikaudu 1 minut.
  4. Lisada ülejäänud vesi.
    - Seejärel loksutada suletud pudelit tugevasti veel ligikaudu 1 minut.
  5. Eemaldada lastekindel kork ja vajutada pudeliadapter pudelikaela.
  6. Sulgeda lastekindel kork kindlalt.
    - See kindlustab pudeliadapteri ja lastekindla korki õige asetuse.
  7. Kirjutada pudeli etiketile valmis ravimi aegumistähtaeg.
    - Valmis ravimi kõlblikkusaeg on 2 kuud.

### Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

### Tootja

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Saksamaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid mükofenolaatmofetiil

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist
3. Kuidas CellCept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili.

- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni siirdatud elundile.
- Neer, süda või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

#### 2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist

##### HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

#### CellCept'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.

- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või apteekriga.

### **Päikesekiirguse mõju**

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

### **Lapsed**

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

### **Muud ravimid ja CellCept**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'i võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks
- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid – kasutatakse happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral
- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks
- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

## Vaktsiinid

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

## CellCept koos toidu ja joogiga

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi CellCept'iga.

## Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

## Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

## Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

## Imetamine

Ärge võtke CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CellCept mõjutab mõeldukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

## CellCept sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 3. Kuidas CellCept'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Kui palju ravimit võtta

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

### Neerusiirdamine

Täiskasvanud:

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 4 tabletti (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 2 tabletti hommikul ja 2 tabletti õhtul.

Lapsed (vanuses 2...18 aastat)

- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m<sup>2</sup>“) järgi. Soovitatav annus on 600 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas.

### Südamesiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.



- Ööpäevane annus on 6 tabletti (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 3 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta siirdatud südamega lastel.

### **Maksasiirdamine**

Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene CellCept'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 6 tabletti (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 3 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed CellCept'i kasutamise kohta siirdatud maksaga lastel.

### **Ravimi manustamine**

- Neelake tabletid alla koos klaasitäie veega.
- Ärge poolitage ega purustage tablette.

### **Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

### **Kui te unustate CellCept'i võtta**

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate CellCept'i kasutamise**

Ärge lõpetage CellCept'i võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurened risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Pidage otsekohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:**

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

## **Sagedamini esinevad probleemid**

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüsi, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Järgmisi kõrvaltoimeid võib lastel tekkida suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel: kõhulahtisus, infektsioonid, vere valge- ja punaliblede arvu vähenemine.

## **Nakkuste vastu võitlemine**

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

## **Lümfikoe kasvaja ja nahavähk**

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) võtjatele on väga väikesel arvul CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

## **Üldised kõrvaltoimed**

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihaskrambid), peavalu, gripinähtused ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

### **Nahaprobleemid**, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvaja, juuste väljalangemine, nahalööve ja sügelemine.

### **Kuseteede probleemid**, näiteks:

- veri uriinis.

### **Seedetrakti- ja suuprobleemid**, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,
- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

### **Närvisüsteemi probleemid**, näiteks:

- peapainetus, unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krampid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

### **Südame ja veresoonte probleemid**, näiteks:

- vererõhu muutused, südamegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

### **Kopsuprobleemid**, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit,
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,

- nina kõrvalkoobaste probleemid.

**Muud probleemid**, näiteks:

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas CellCept'i säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida CellCept õhukese polümeerikattega tablett sisaldab**

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.  
Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on:
  - CellCept tabletid: mikrokristalne tselluloos, polüvidoon (K-90), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat.
  - Tableti kate: hüdroksüpropüülmetüülselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, titaandioksiid (E171), polüetüleenglükool 400, indigokarmiinalumiiniumlakk (E132), punane raudoksiid (E172).

#### **Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu**

- CellCept tabletid on lillat värvi ja ovaalse kujuga. Tablettide ühele küljele on graveeritud „CellCept 500“ ja teisele „Roche“.
- Pakendis 50 (10 tabletiga blisterpakendid) või mitmikpakendis 150 (3 pakendit, igas 50) tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa hoidja**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

#### **Tootja**

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Saksamaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

#### **IV LISA**

### **TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades olemasolevaid kirjandusest saadud andmeid mükofenoolhappe eritumise kohta rinnapiima, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et mükofenoolhappe eritumine rinnapiima on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhapet sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles vaadanud läbi ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitude alustega.

### **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhapet sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.